FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Rodolphe DESIRE

Né le 9 Février 1937 au LORRAIN (Martinique).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A LA THERAPEUTIQUE PAR L'AMPICILLINE DE LA FIEVRE TYPHOIDE ET DES FIEVRES PARATYPHOIDES.

(Etude d'une observation et revue de la littérature)

Président : Monsieur R. BASTIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bichât	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

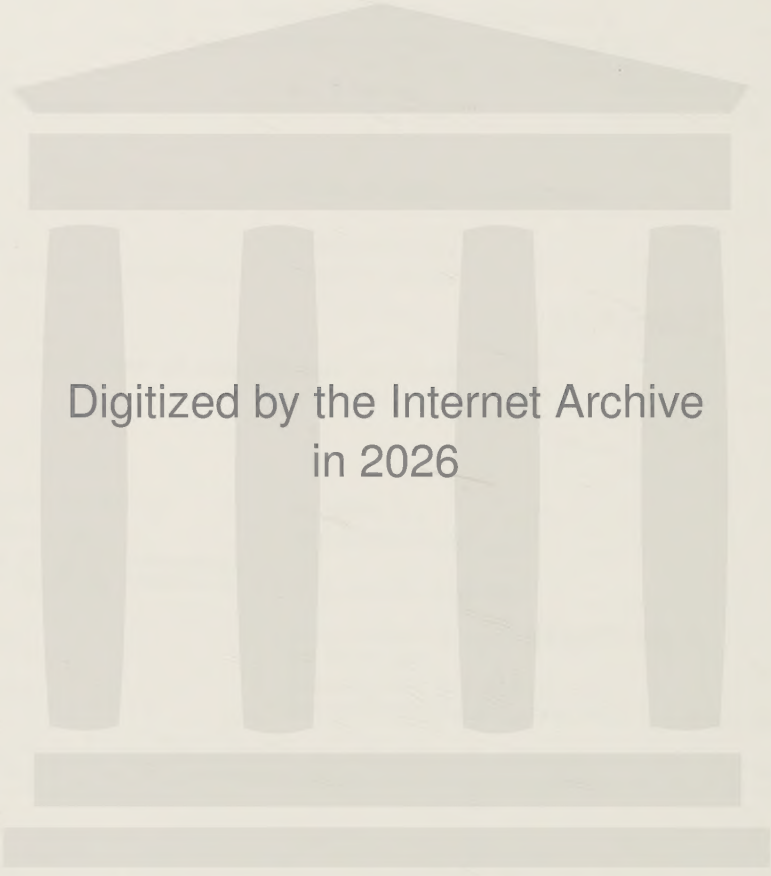
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mémoire de ma Mère

A mon Père

Modeste témoignage de mon indéfectible affection

A ma Famille


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0025

A Madame et Monsieur Jean GEOFFROY

Dont l'affection et les conseils ont été pour moi un soutien indispensable.

A mon Ami

Jean-Jacques

A Monsieur le Professeur R. BASTIN

Professeur des Maladies Infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur J. F. ACAR

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

En remerciement pour l'amabilité avec laquelle il nou a prêté son aide.

A Messieurs les Docteurs L. ORTOLE

D. POUJOL

N. ETCHART

Médecins de l'Hôpital du Lamentin

Hommage respectueux

A TOUS MES AMIS.

CONTRIBUTION A LA THERAPEUTIQUE PAR L'AMPICILLINE DE LA FIEVRE THYPHOIDE ET DES FIEVRES PARATHYPHOIDES

(Etude d'une observation et revue de la littérature)

PLAN

I - Introduction.

II - Observation.

III - Caractéristiques chimiques et pharmacologiques de l'Ampicilline.

IV - Revue de la littérature.

A - L'Ampicilline dans les traitements des formes aiguës des fièvres typhoïde et paratyphoïde.

B - L'Ampicilline dans le traitement des porteurs chroniques.

V - A - Place de l'Ampicilline dans le traitement de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes.

B - Place de l'Ampicilline dans le traitement des porteurs chroniques.

VI - Conclusions.

VII - Bibliographie.

INTRODUCTION

La découverte de la CHLOROMYCETINE en 1947 a transformé l'évolution clinique et le pronostic de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes.

Parmi les nombreux autres antibiotiques actifs in vitro sur les salmonelles (Néomycine, tétracycline, polymyxine, streptomycine) qui ont été essayés dans le traitement de la fièvre typhoïde, seule la pénicilline G à fortes doses a pu donner dans des cas très rares quelques résultats.

Une pénicilline semi-synthétique l'AMPICILLINE active in vitro sur les bacilles typhiques figure depuis quelques années parmi les traitements nouveaux de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes.

A propos d'un cas de fièvre typhoïde traitée par l'AMPICILLINE dans le service du Professeur BASTIN à l'hôpital Claude Bernard, nous nous proposons:

Après l'analyse de l'observation, de nous appuyer sur les données de la littérature pour préciser les propriétés de l'Ampicilline et définir les indications actuelles de cet antibiotique : sa place dans le traitement des fièvres typhoïdes et dans la lutte contre les porteurs de germes.

oOo

OBSERVATION

Monsieur L... Robert âgé de 22 ans, ouvrier spécialisé est admis dans le service du Professeur BASTIN à l'Hôpital Claude Bernard (Paris, le 20 octobre 1964, adressé par son médecin.

L'interrogatoire nous apprend que progressivement une asthénie avec céphalée et fièvre modérée l'ont conduit à s'aliter 10 jours avant. L'état fébrile s'est maintenu depuis autour de 39° C accompagné d'asthénie profonde de céphalée sus orbitaire en barre ; une épistaxie est également à noter pendant cette période.

Les derniers jours,sont apparues des nausées accompagnées de douleurs abdominales diffuses, ainsi qu'une diarrhée faite de selles peu nombreuses, fétides de couleur ocre.

A son entrée dans le service le 20 octobre

le malade a déjà reçu un traitement antibiotique par la mystécline pendant 5 jours, à raison de 3 g. par jour par voie buccale, mais ce traitement est resté sans effet.

A l'inspection, on est d'emblée frappé par l'aspect prostré du malade qui répond lentement aux questions qu'on lui pose. Il présente en effet un tuphos typique. L'amaigrissement objective l'atteinte de l'état général. La fièvre est à 40° C et le pouls à 85/mn dissocié d'avec la température.

La palpation abdominale révèle sous une paroi souple exempte de taches rosées une rate débordant à peine les fausses côtes. Le foie est de volume normal, la fosse iliaque droite gargouillante.

Les bruits du coeur sont réguliers, bien frappés, la tension artérielle est à 13/6.

L'auscultation pulmonaire est normale.

La palpation des aires ganglionnaires décèle la présence de petits ganglions cervicaux droits banaux.

L'examen O. R. L. montre une rougeur pharyngée banale sans érosions sur les piliers de l'amygdale. Le reste de l'examen est normal.

L'étude des ANTECEDENTS de ce malade nous apprend:qu'au cours de son service militaire effectué à Dakar en 1962 il a été correctement vacciné par le D. T. T. A. B. Il a reçu une injection de rappel en 1963.

Aucune notion de contage n'est retrouvée, pas d'ingestion de moules, d'huitres, de laitage dans les 15 jours précédent le début de la maladie. On ne retrouve aucun cas de fièvre typhoïde dans l'entourage du malade.

Le DIAGNOSTIC de fièvre typhoïde est porté devant le tableau clinique et confirmé par les examens complémentaires :

- l'hémoculture est positive 24 heures après, montrant la présence de salmonella typhi sensible in vitro à l'Ampicilline, la streptomycine, la Kanamycine, la tétracycline, le Chloramphénicol, et à la colimycine.

- La numération globulaire et la formule sanguine montrent une discrète anémie à 3.670.000 mm3 et des globules blancs à 6.200 mm3 avec 75% de polynucléaires neutrophiles.

- Le sérodiagnostic est positif pour le bacille d'Eberth avec un taux d'agglutinines anti H à 1/200 et d'agglutinines anti 0 à 1/200.

- La coproculture est négative.

Un traitement par le Chloramphénicol administré par voie orale est alors institué. 0,75 g le premier jour 1,50 g le deuxième jour, 2,50 les 3 jours suivants.

Evolution sous chloramphénicol :

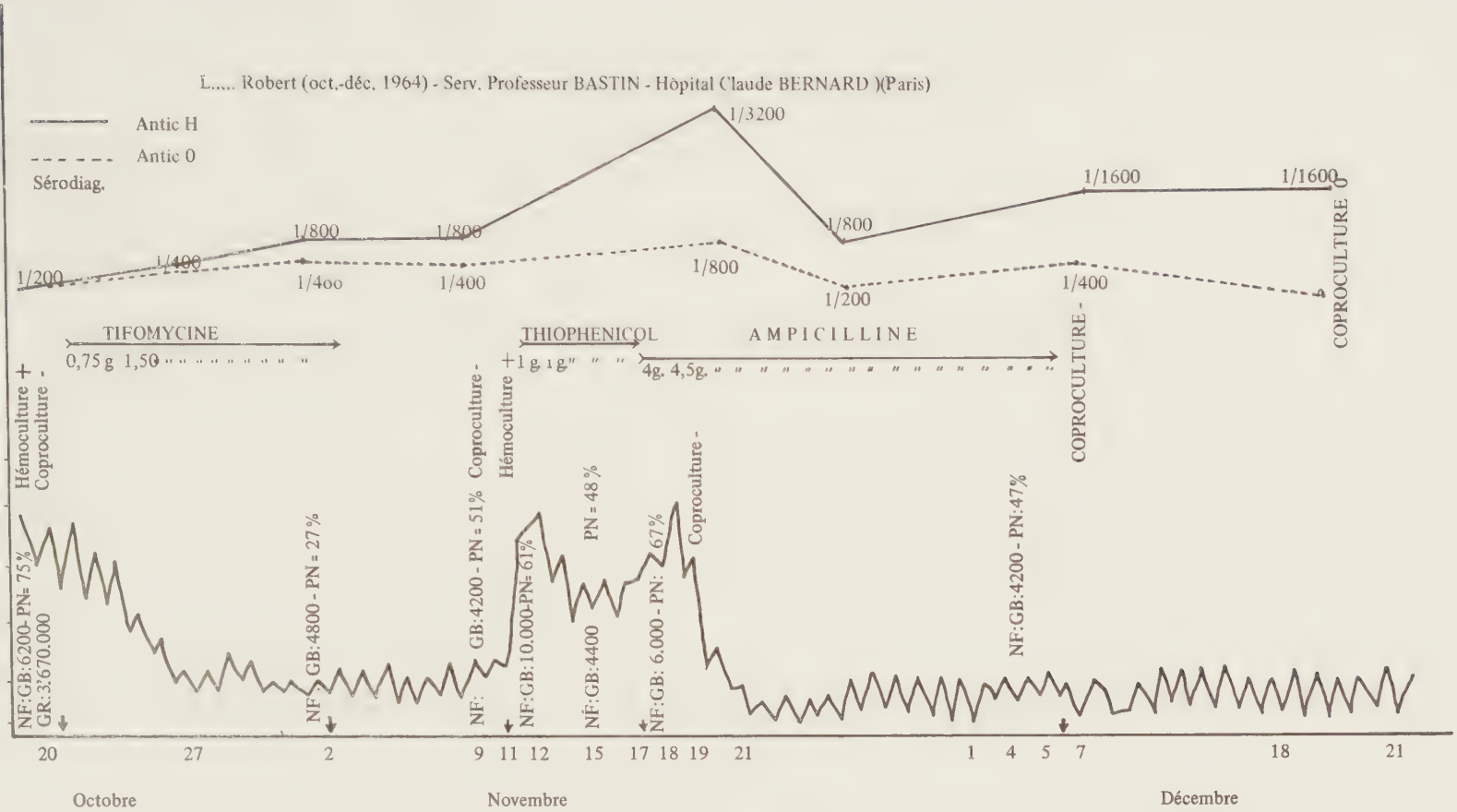
- le tuphos disparaît rapidement,

- le sommeil redevient normal,

- la diarrhée s'amende

- la température a décroché dès le premier jour du traitement et la retour à la normale est obtenu le 27 octobre 5 jours après la mise en oeuvre de Chloramphénicol. L'état général du malade est alors très satisfaisant.

Le 2 novembre, la chute du chiffre des leucocytes à 4.000 mm3 avec 27 % de polynucléaires neutrophiles conduit à arrêter le chloramphénicol, ceci donc au 13e jour du traitement et au 8e jour d'apyrexie.


L..... Robert (oct.-déc. 1964) - Serv. Professeur BASTIN - Hôpital Claude BERNARD)(Paris)
Antic H
Antic 0
Sérodiag.
1/200
1/400
1/800
1/400
1/800
1/400
1/3200
1/800
1/200
1/800
1/1600
1/400
1/1600
COPROCULTURE 0
TIFOMYCINE
0,75 g 1,50
THIOPHENICOL
+1 g 1 g
AMPICILLINE
4g. 4,5g.
COPROCULTURE -
Hémoculture +
Coproculture -
NF:GB:6200-PN= 75%
GR:3670.000
NF:GB:4800 - PN = 27%
NF:
GB:4200 - PN = 51%
Coproculture -
Hémoculture
NF:GB:10.000-PN= 61%
PN = 48 %
NF:GB:4400
NF:GB: 6.000 - PN: 67%
Coproculture -
NF:GB:4200 - PN:47%
20
27
2
9
11
12
15
17
18
19
21
1
4
5
7
18
21
Octobre
Novembre
Décembre

Les 10 et 11 novembre on assiste à une ascension thermique qui en 48 h. atteint 40°. L'hémoculture est à nouveau positive pour le bacille d'Eberth.

Devant cette rechute le traitement est repris par le Thiamphénicol dont la moindre toxicité sanguine a été défendue par certains. On administre au malade, par voie orale 1 g le premier jour, 2 g les jours suivants.

La température décroit légèrement pendant les premiers jours de ce traitement mais reste oscillante autour de 38°5. Le tuphos est réapparu, on note la survenue d'une petite épistaxie. L'état général n'est guère amélioré. La numération globulaire et la formule sanguine révèlent une nouvelle baisse des polynucléaires neutrophiles à 48 % le 15 novembre.

Devant cette nouvelle chute du chiffre des globules blancs et l'absence d'amélioration des symptômes cliniques la Thiamphénicol est remplacée par l'Ampicilline. Le 16 novembre, le malade reçoit par voie orale 3g d'Ampicilline en 4 prises, le lendemain 4,5 g puis 5 g. les jours suivants.

Dans les premiers jours du traitement on assiste à une exacerbation de tous les symptômes sans doute en rapport avec l'action bactéricide du produit et la libération d'endotoxine qui s'ensuit :

- la température est à 40°
- le tuphos plus profond

Pour la première fois on découvre des taches rosées lenticulaires typiques siégeant au niveau de l'abdomen.

- la splénomégalie a réapparu.

Une nouvelle N.G.F.S. pratiquée le 18 novembre montre une discrète anémie avec des globules rouges à 3.280.000 mm3 et un chiffre de globules blancs normal à 6.000 mm3 avec polynucléaires neutrophiles à 67 %. La coproculture est négative.

L'annonce de la chute thermique se fait 4 jours après le début de ce traitement. Le 21 novembre, la température revient à la normale (36°8) donc après 6 jours de traitement par l'AMPICILLINE. Le malade restera désormais apyrétique jusqu'à sa sortie.

L'examen clinique se normalise : les taches rosées, la splénomégalie avaient disparu avant le retour de la température 37°. Un incident survient encore, une glossite a candida ablicans qui guérit sans difficultés par la Nystatine.

Le sérodiagnostic atteint un maximum à cette période, avec un taux d'agglutinines anti-H : 1/3200 et anti-0 : 1/800.

Le 6 décembre l'arrêt de l'Ampicilline est décidé après 19 jours de traitement et 13 jours d'apyrexie. Les coprocultures de contrôle restent négatives.
Le malade sort le 24 décembre.

COMMENTAIRES - Cette observation pose un certain nombre de problèmes :

1 - d'ordre étiologique:

Il s'agit ici d'une fièvre typhoïde survenue chez un sujet correctement vacciné chez qui aucune anomalie électrophorétique n'a été décelée.

2 - d'ordre clinique :

C'est le problème des rechutes au cours des fièvres typhoïdes traitées. Il n'existait pas cliniquement de foyer vésiculaire.

3 - d'ordre thérapeutique

Nous étions en présence d'une fièvre typhoïde à salmonelle typhi, sensible au chloramphénicol et l'Ampicilline comme en témoignait l'antibiogramme. Nous avons vu apparaître sous traitement par le Chloramphénicol et par la suite le Thiamphénicol une granulopénie avec baisse du taux des polynucléaires neutrophiles. Les risques hématologiques de ces drogues on fait remplacer par l'Amphicilline qui apparaît dès lors d'une grande utilité dans ces cas. Avec une dose moyenne de 5 g par voie buccale et par jour chez un malade de 60 kg on a obtenu une défervescence complète en 5 jours. Les symptômes cliniques ont disparu rapidement. L'activité du médicament s'est manifestée par une exacerbation des signes cliniques pendant les premiers jours du traitement et invite de ce fait à la prudence. La tolérance du produit a par ailleurs été parfaite.

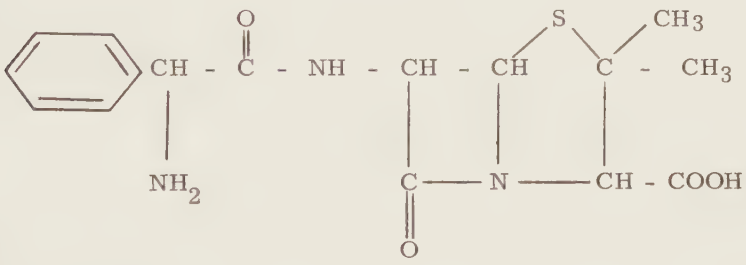
De ces trois problèmes évoqués nous ne discuterons ici que du dernier c'est à dire de l'activité thérapeutique de l'Ampicilline dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, et dans la lutte contre les porteurs chroniques.

oOo

CARACTERISTIQUES CHIMIQUES

ET PHARMACOLOGIQUES DE L'AMPICILLINE

L'isolement du noyau commun des pénicillines, l'acide 6 amino-pénicillanique (B. CHAIN) a permis la synthèse de nouvelles pénicillines par adjonction de chaines latérales diverses (Batchelor et coll. 1959). DOYLE, MAYLER et SMITH en 1961 réalisent la semi-synthèse d'un nouveau dérivé par adjonction au noyau commun d'une chaine latérale α-aminobenzyl, c'est l'AMPICILLINE, acide 6 (D (6-) alpha-aminophénylacetamido)-pénicillanique ou alpha aminobenzul pénicilline (=) qui a pour formule chimique :



Les pénicillines agissent en bloquant la synthèse de la paroi bactérienne. Dès lors les bactéries privées de leur paroi sont transformées en protoplastes qui éclatent dans le milieu ambiant de tonicité normale.

Cette nouvelle pénicilline n'est pas détruite par l'acidité gastrique et est plus active qu'elles sur un certain nombre de bacilles gram (Salmonelles, shigelles, E. Coli, proteus mirabilis). Elle présente donc un certain nombre d'avantages. Son activité sur les germes gram + est voisine de celle de la pénicilline G

(=) Noms commerciaux en France : TOTAPEN, PENICLINE.

PHARMACOLOGIE

Propriétés physiques : l'AMPICILLINE est plus stable dans les solutions acides que la pénicilline V. Quand on la met en milieu acide à pH 2 pendant 2 heures à 37 °, sa perte d'activité est de 5 %, après sa conservation toute une nuit dans les mêmes conditions, près de 50 % de son activité demeure (ROLLINSON et coll. 1961). Elle n'est donc pratiquement pas détruite par l'acidité gastrique ce qui autorise son administration orale.

Absorption, diffusion, excrétion

Les premières études publiées sur l'absorption et l'excrétion de l'AMPICILLINE furent celles de KNUDSON et coll. (1961). Leurs expériences sur l'animal ont montré que l'Ampicilline était bien résorbée après son administration par voie orale. La résorption se fait en majeure partie dans la partie haute de l'intestin grêle au niveau du jéjunum (STEWART et HARRISON). Elle serait inactivée dans la partie distale par la pénicillinase secrétée par la flore microbienne normale de l'intestin. Cependant DAIKOS a montré qu'après administration de 1g d'Ampicilline par voie buccale, l'on retrouvait le produit dans les fèces d'individus en bonne santé, 5 jours après.

Le maximum de concentration obtenue dans le sérum 2 heures après son administration orale donne un taux moyen de :

- 2,19 µg/ml après une dose de 250 mg
- 3,18 µg/ml après une dose de 500 mg
- 5,10 µg/ml après une dose de 750 mg
- 6,79 µg/ml après une dose de 1000 mg

L'augmentation de la dose administrée par voie buccales entraine une augmentation des taux sériques. Après injection intramusculaire le maximum de concentration dans le sérum est obtenu une demi-heure après et est trois fois plus élevée qu'après une même dose administrée par voie buccale. Après injection intraveineuse le maximum de concentration est obtenue en 5 minutes et est 4 à 5 fois plus élevé qu'après la même dose injectée par voie intra-musculaire.

Les taux sanguins de l'Ampicilline augmentent et sont plus prolongée quand on l'associe au probénécide (KLEIN, NAUMAN, QUINN).

On n'a pas mesuré la concentration de l'Ampicilline dans les vaisseaux lymphatiques après administration orale. Cependant on peut estimer que la proportionalité entre les concentrations lymphatiques et sanguines est comparable à celle des autres pénicillines.

Cette expérience a été effectuée par VERWEY et WILLIAMS sur le chien. Ils ont montré que les concentrations dans les vaisseaux lymphatiques par rapport au sérum étaient de :

96 % pour la méthicilline

75 % pour la pénicilline G

63 % pour la phénéthicilline

60 % pour la pénicilline V

60 % pour l'oxacilline

On peut penser que le taux d'Ampicilline dans les vaisseaux lymphatiques est au moins égal à 60 % du taux qui existe dans le sérum.

L'élimination de l'Ampicilline est assez rapide mais plus lente que celle des autres pénicillines. On trouve encore dans le sérum une concentration notable 6 heures après son administration par voie buccale. Les travaux de BROWN et ACRED (1961) ont montré que la diffusion de l'AMPICILLINE se fait de manière satisfaisante dans tous les tissus. Mais cette drogue traverse difficilement la barrière méningée (ACRED) et les concentrations obtenus dans le liquide céphalo-rachidien sont faibles, 1/10 environ du taux sanguin correspondant. Toutefois IVLER a récemment rapporté des observations qui permettent de penser que la diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est de l'ordre de 1/5 au 1/3 du taux sanguin dans les premiers jours d'une infection méningée.

De nombreuses autres études ont été faites sur l'absorption et la diffusion de l'Ampicilline : BUNN (1961) NAUMAN (1962) AUHAGEN et coll. (1962) QUINN et coll. (1962) KLEIN et FINLAND (1963).

L'excrétion de l'Ampicilline se fait en majorité dans l'urine et dans la bile.

Dans l'urine : la drogue se retrouve à une concentration très importante. 30 % de la dose administrée par voie buccale est excrétée dans l'urine dans le 6 à 8 heures qui suivent (ROLINSON et STEVENS 1961).

Dans la bile, les concentrations de l'antibiotique après administration par voie buccale sont extrêmement élevées. Une étude récente de AYLIFFE et DAVIES (1965) précise les taux obtenus après administration orale de 500 mg d'Ampicilline 4 heures avant une intervention biliaire. Chez les malades ayant des voies biliaires normales, ils trouvent une moyenne de 4,1 µg/ml dans le sérum et de 40 µg/ml dans la bile, soit 10 fois plus. Chez les malades porteurs d'une cholécystite calculeuse pour le même taux sanguin on trouve dans la bile 17 µg/ml soit 4 fois plus et dans l'obstruction du cystique le taux retrouvé dans la bile est au-dessous de 1 µg/ml.

Ces mêmes auteurs remarquent que les concentrations biliaires de l'Ampiculline sont plus élevées après administration par voie orales qu'après injection intra-musculaire ou intra-veineuse.

Y.A. CHABBERT et J.F. ACAR dans une expérimentation chez le singe ont montré que la concentration tissulaire de l'antibiotique dans la paroi vésiculaire était d'environ la moitié des taux biliaires correspondants.

STEWART et HARRISON (1961) montrèrent après expérience sur l'animal, qu'une partie de l'Ampicilline excrétée dans la bile est réabsorbée dans la partie haute de l'intestin grêle et se retrouve à nouveau dans la bile. Ainsi est réalisé un cycle antéro-hépatique. Des études préliminaires faites sur l'homme par les mêmes auteurs laissent penser qu'un cycle entero-hépatique de l'Ampicilline existe chez l'homme aussi. Ce fait revêt une grande importance pour le traitement des affections biliaires et des porteurs de bacilles typhiques.

Activité in vitro

De nombreux travaux ont été effectués sur l'activité de l'Amoicilline sur les germes pathogènes.

Sur les germes gram. +. Elle a une activité voisine de celle de la pénicilline G. sur les pneumocoques, les streptocoques du groupe A. les staphylocoques non producteurs de pénicillinase.

Sur les germes gram -. elle agit notamment sur : - les escheries coli (60 % des souches environ), la plupart des protéus mirabilis, les shigelles, les salmonelles. Son spectre comporte également les hémophilus, et les neisserie.

ROLINSON et STEVENS (1961) ont montré que les cultures de salmonella typhimurium, paratyphi A et paratyphi B étaient inhibées par l'Ampicilline à des concentrations de 0,25 à 0,50 µg/ml. Les cultures de salmonella typhi sont inhibées par des concentrations de 1,5 à 2,5 µg/ml.

KAYE et coll. ont trouvé que des taux de 0,8 µg/ml d'Ampicilline exerceraient une activité inhibitrice et bactéricide in vitro supérieure à celles de la pénicilline G, le chloramphénicol, la tétracycline, étudiés en même temps.

CHABBERT (1965) donne des concentrations minimales inhibitrices de 1 µg/ml environ pour les salmonelles. L'Ampicilline est considérée à cause de son activité sur les germes gram + et gram - comme "une pénicilline à spectre élargi" ce que Y.A. CHABBERT a explicité en écrivant :

" Les pénicillines du groupe G (pénicilline G, pénicilline V, propicilline phénébacilline), ne sont pas dépourvus d'activité sur les bacilles gram- qui ne produisent pas de pénicillinase (hémophilus, protéus mirabilis, salmonelle par exemple). Dans beaucoup de cas les concentrations inhibitrices sont trop élevées pour être atteintes dans les humeurs et il n'y a pas d'action pratique. Dans d'autres cas; étant donné les énormes concentrations que l'on peut obtenir par voie veineuse avec la pénicilline G on a pu traiter efficacement les septicémies à protéus mirabellis. L'ampicilline est 4 à 16 fois plus active que la pénicilline G sur les bactéries gram- déjà atteintes par les pénicillines du groupe G. Cette forte augmentation d'activité amène les concentrations inhibitrices de beaucoup d'entre elles dans une zone qui peut être atteinte par un traitement suffisant. Mais les entérobactéries fortement productrices d'enzyme destructeur de type pénicillinase résistent aussi bien aux pénicillines des groupes G qu'à celle de type ampicilline. Ce n'est donc pas une simple subtilité sémantique de dire que l'Ampicilline est une pénicilline à spectre élargi".

Toxicité :

De nombreux travaux ont été effectués pour déterminer la toxicité éventuelle de l'Ampicilline.

D. M. BROWN et P. ACRED ont montré que l'Ampicilline n'était pas toxique pour les animaux de laboratoires (souris, rats, chats, chiens) des doses élevées ont pu être administrées par voie orale en injection intra-musculaire ou intra-veineuse sans qu'on ait pu déterminer d'anomalies biochimiques hématologiques ou histologiques.

ROSS et coll. (1962) n'ont découvert sur les 47 malades ayant reçu de l'Ampicilline qu'une augmentation transitoire des S. G. O. T. chez un malade et une éosinophilie à 7 % et 11 % sans signes d'hypersensibilisation évidente chez deux autres malades.

En clinique humaine les traitements les plus prolongés n'ont eu aucun retentissement néfaste sur le sang, le rein, les organes des sens, le tube digestif. M. PATTE (1963) rapporte le cas d'un enfant de 4 ans atteint de septicémie à salmonella typhimurin compliquée d'une ostéomyélite qui a reçu de l'Ampicilline à raison de 5 g par jour pendant plus de 2 ans sans qu'on ait observé de manifestation d'intolérance quelconque.

On peut voir des modifications de la flore intestinale, STEWART (1961) a montré que l'on retrouve peu d'Ampicilline dans les selles après administration par voie orale mais il a assisté à la disparition des colibacilles non pathogènes, des entérocoques et autres organismes alors qu'il apparaît d'autres colibacilles, des protéus résistants et du Candida albicans. Après l'arrêt du traitement la flore intestinale naturelle réapparaissait au bout de 3 jours.

Comme toutes les pénicillines, l'Ampicilline donne des manifestations de sensibilisation et l'allergie développée est croisée avec les autres pénicillines. De ce fait les incidents observés sont surtout de nature allergique : éruptions cutanées, érythémateuses ou urticariennes avec ou sans fièvre associée. Mais des accidents plus graves sont possibles (oedème de la glotte...) voire choc anaphylactique mettant en danger la vie du malade. C'est à dire que tout traitement par l'Ampicilline doit être précédé d'un interrogatoire sur le passé allergique du malade et l'existence éventuelle d'une sensibilisation à la pénicilline.

Les indications cliniques de l'Ampicilline se dégagent des propriétés que nous avons analysées :

- infections des voies respiratoires, à streptocoques hémophilus.

- infections des voies urinaires à colibacilles, à protéus mirabilis ...

- infections des voies biliaires

- infections générales, en particulier septicémies à protéus mirabilis, fièvre typhoïde et salmonelloses.

Nous nous intéresserons particulièrement dans le chapitre suivant au traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par l'AMPICILLINE.

o0o

CHAPITRE II.

REVUE DE LA LITTERATURE

De nombreux travaux ont été effectués sur le traitement par l'Ampicilline des formes aiguës de fièvres typhoïdes, paratyphoïdes et des porteurs chroniques. Nous passerons en revue les principales données de la littérature pour essayer d'affirmer l'activité et de définir la place de l'ampicilline dans le traitement de ces affections.

A - Formes aiguës de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes

MADDOCK (1962) rapporte 3 cas de fièvre typhoïde à salmonelle typhi traités par l'ampicilline.

Le 1er cas concerne un malade âgé de 9 ans. Le chloramphénicol est d'abord prescrit à raison de 0,25 g. toutes les six heures, mais devant la persistance de la fièvre au 12e jour du traitement, bien que l'état général se soit beaucoup amélioré, l'hémoculture négative, le chloramphénicol est remplacé par l'ampicilline à raison de (0,25 g. toutes les 6 heures) par voie buccale. La température tombe a duré 9 jours. Cependant 3 semaines après la défervescence, les coprocultures sont positives à selmonella typhi.

Dans le 2e cas il s'agit d'un garçon âgé de 9 ans malade depuis 5 jours il a reçu avant son admission des injections de pénicilline et de streptomycine. On le met au chloramphénicol 0,25 g. toutes les 6 heures, mais là encore au 12e jour du traitement, bien que l'état général du malade se soit notablement amélioré, la fièvre persiste accompagnée de ballonnement abdominal. L'hémoculture est négative. On arrête alors le traitement par le chloramphénicol et on met le malade à l'ampicilline à raison de 0,25 g. par voie orale toutes les 6 heures. La température tombe en 24 heures.

Dans le 3e cas, il s'agit d'un garçon âgé de 16 ans qui présente une fièvre typhoïde depuis 6 jours. On le met d'emblée à l'ampicilline 0,25 g. toutes les 6 heures par voie buccale ; l'ampicilline est remplacée par le chloramphénicol devant la survenue d'une perforation intestinale.

Devant ces 3 cas l'auteur conclut que l'ampicilline peut avoir une place dans le traitement de la fièvre typhoïde.

DESBUQUOIS (1963) rapporte les 2 cas de fièvre typhoïde à salmonella typhi où l'ampicilline semble avoir échoué 2 enfants sont traités par l'ampicilline à raison de 100 mg/Kg par jour par voie buccale. L'ampicilline est remplacée par le chloramphinicol devant l'aggravation de l'état général. L'auteur s'étonne de la différence entre l'activité du médicament, in vitro et ses résultats cliniques.

PATEL (1964) rapporte d'abord le cas d'un garçon de 8 ans ; atteint de fièvre à salmonella typhi depuis 5 jours. Traité par le chloramphénicol à raisonde 250 mg. par voie buccale toutes les 8 heures, l'enfant est encore fébrile après 7 jours de traitement, et sans amélioration notable de l'état général. Un antibiogramme montre une résistance du bacille typhique au chloramphénicol et une sensibilité à l'ampicilline. On arrête alors le chloramphénicol et on met le malade à l'ampécilline à raisonde 250 mg. par voie orale toutes les 6 heures pendant 10 jours. La température tombe au 5e jour avec amélioration clinique évidente. Deux semaines après la défervescence la coproculture est positive à salmonella typhi.

Dans une étude comparative entre l'action du chloramphénicol et celle de l'ampicilline, portant sur 50 malades atteints de fièvre typhoïde répartis en 2 groupes de 25 chacun.

Ce même auteur rapporte les résultats suivants :

- Chez des malades âgés de 8 à 50 ans la fièvre typhoïde revêt tous les degrés de sévérité. Ils sont répartis également dans chaque groupe.

Les doses administrées sont :

° pour l'ampicilline 2,25 g. par voie buccale par jour répartis en 4 prises.

° pour le chloramphénicol 3 g. par jour par voie buccale en 4 prises.

pour les enfants de moins de 10 ans la moitié de la dose est utilisée.

Il obtient les résultats suivants :

dans le groupe ampicilline : 23 résultats satisfaisants - 2 échecs.

dans le groupe amphenicol : 21 résultats satisfaisants - 4 échecs.

Cette expérience met en évidence une action nette de l'ampicilline sur la fièvre typhoïde. L'auteur remarque que les malades traités par l'ampicilline réagissent plus lentement que ceux qui sont traités par le chloramphénicol. Il semble que la durée de l'infection avant le traitement par l'ampicilline influence beaucoup la nature des réponses. Si la durée de la maladie est de moins de 7 jours, les malades réagissent aussi rapidement que dans les cas traités par le chloramphénicol. Si au contraire, l'infection a duré plus de 7 jours, avant le début du traitement la réponse à l'ampicilline est retardée par rapport à celle du chloramphénicol.

La tolérance à l'ampicilline fut bonne dans les 25 cas traités par l'ampicilline.

GIUNCHI et Coll (1964 dans une autre étude comparative sur l'action du chloramphénicol et de l'ampicilline rapporte les résultats suivants :

- 41 cas de fièvre typhoïde et paratyphoïde : 21 sont traités par l'ampicilline, 20 par le chloramphénicol.

Dans le groupe ampicilline (11 cas de fièvre typhoïde et 10 cas de fièvre paratyphoïde).

L'auteur obtient 19 résultats satisfaisants et 4 échecs. On peut remarquer que les malades ayant reçu des doses faibles 1,5 g. à 4 g. par voie buccale par jour réagissent moins bien que ceux qui ont reçu des doses fortes 6 à 8 g. par jour (voie orale associée à la voie intramusculaire). Il constate dans 6 observations : 2 éruptions urticariennes, 2 cas d'intolérance digestive avec nausées et vomissements, 2 cas d'éruption érythémateuses et prurigineuses.

Dans le groupe chloramphénicol :

Les 20 malades réagissent bien. Il y a 17 bons résultats et 3 résultats moyens.

L'auteur conclut "l'ampicilline ne représente pas un progrès réel dans le traitement de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes. En tout cas elle est moins efficace que le chloramphénicol qui donne une amélioration clinique rapide et une prompte négativation de l'hémoculture".

L'auteur pense toutefois que "l'ampicilline constitue une arme de réserve dans la thérapeutique de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes, en particulier dans le cas où il y a un risque de toxicité du chloramphénicol". Dans cette étude comparative il trouve que : " la tolérance envers cet antibiotique est généralement bonne, à part des réactions de sensibilisation analogues à celles qu'on observe avec les autres pénicillines.

Des 8 malades traités par UNAYDAY et SHAMM'A (1964) pour fièvre typhoïde,

- 7 réagissent de manière satisfaisante après un traitement par l'ampicilline à raison de 1 g. par voie buccale toutes les 6 heures jusqu'à défervescence complète, puis 0,50 à 0,75 g. toutes les 6 heures pendant 7 à 10 jours.

- les coprocultures sont restées négatives après le traitement.

- ils n'ont pas observé d'accidents de sensibilisation.

L'ampicilline a été étudiée dans le traitement de fièvres paratyphoïdes par SLETT et coll. (1964).

C'est à l'occasion d'une épidémie de fièvres paratyphoïdes survenue dans la région d'Edimbourg que l'auteur a pu effectuer une étude statistique comparative entre l'action du chloramphénicol et celle de l'ampicilline.

145 malades âgés de 6 semaines à 97 ans sont étudiés dans ce travail : 65 furent traités initialement par le chloramphénicol, 80 malades par l'ampicilline. Les doses administrées ont été les suivantes :

- ampicilline : 6 g. par jour chez l'adulte - 200 mg/Kg chez l'enfant

- chloramphénicol : 2 g. par jour chez l'adulte - 75 mg/Kg chez l'enfant.

la durée du traitement a été de 14 jours en moyenne dans les deux cas.

Résultats :

La réponse dans le groupe ampicilline a été généralement plus lente que dans le groupe chloramphénicol en ce sens que la température est revenue à la normale moins rapidement.

- Dans le groupe chloramphénicol la défervescence s'est faite dans une moyenne de 3 jours.

- Dans le groupe ampicilline en une moyenne de 6 jours mais l'amélioration des troubles subjectifs s'est effectuée plus rapidement que la chute thermique.

Les résultats définitifs ont été les suivants :

- dans le groupe ampicilline sur 80 cas, on obtient 59 succès, et 21 échecs pour lesquels on continue le traitement par le chloramphénicol.

- dans le groupe chloramphénicol sur 65 cas, on obtient 57 succès et 8 échecs pour lesquels on continue le traitement par l'ampicilline.

Un grand nombre de malades ont pu être suivis pendant plusieurs mois. Au bout de deux mois, 92 d'entre eux, (50 dans le groupe chloramph°nicol, 42 dans le groupe ampicilline). 52% des malades traités par le chloramphénicol ont continué à excréter des bactéries dans les selles après la fin du traitement, contre 41% dans le groupe ampicilline.

- 8 malades (16%) dans le groupe chloramphénicol devinrent porteurs chroniques, contre 3 malades 57%) dans le groupe ampicilline.

- sur 13 malades qui ont été détectés comme porteurs, on traite 11 malades par l'ampicilline et on obtient 10 succès et un échec, 2 malades sont traités par le chloramphénicol on obtient 1 succès et un échec.

Presque 20% des malades traités par l'ampicilline ont développé des phénomènes de sensibilisation, mais sans conséquences graves.

L'auteur conclut que l'ampicilline est une drogue efficace dans le traitement des fièvres paratyphoïdes, et des porteurs. Il faut donner des doses importantes. Ce médicament présente un inconvénient, c'est le risque de provoquer des phénomènes de sensibilisation. Par contre, il a l'avantage de ne présenter aucune toxicité même à forte dose et en cas de traitement prolongé.

SCIOLI (1964) présente une statistique de 49 malades atteints de fièvre typhoïdes.

25 sont traités par le chloramphénicol à raison de 2 g. par jour par voie buccale chez l'adulte et 75 mg/Kg chez l'enfant.

24 sont traités par l'ampicilline à raison de 8 g. par voie orale par jour en 4 prises chez l'adulte et 250 mg/Kg par jour chez l'enfant. La durée moyenne du traitement est de 15 jours.

Résultats :

dans le groupe ampicilline on obtient :

- 19 bons résultats.
- 5 échecs parmi lesquels 3 fois le traitement avait été interrompu à cause de manifestations allergiques
- 2 rechutes
- 2 malades deviennent des porteurs chroniques

Dans le groupe chloramphénicol on obtient :

- 25 bons résultats
- 2 échecs
- 1 rechute
- 1 malade devient porteur chronique

Ces résultats sont donc comparables.

ASH. et coll. (1964) rapportent 6 cas de fièvre typhoïde traités par l'ampicilline à raison de 3 g. par jour pendant 2 semaines. Ils obtiennent 6 résultats favorables. Une rechute est remise à l'ampicilline qui donne un résultat favorable. Un des malades devient porteur chronique.

TOSCANO (1965) rapporte 2 succès :

1 - un malade atteint de fièvre typhoïde est traité pendant 8 jours à l'ampicilline par voie orale et reçoit une dose totale de 10,5 g. La température revient à la normale 2 jours après le début du traitement et le malade se sent bien au 3e jour. L'hémoculture et la coproculture sont négatives à la fin du traitement.

2 - l'autre malade reçoit 2 g. par jour par voie orale d'ampicilline pendant 8 jours. La guérison est obtenue rapidement. Il n'y a pas de phénomènes de sensibilisation dans ces 2 cas.

SANDERS (1965) présente une statistique de 40 malades atteints de fièvre typhoïde.

- 20 malades sont traités par l'ampicilline
- 20 malades par le chloramphénicol

La durée de la maladie avant le début du traitement était :

• dans le groupe ampicilline 2 à 14 jours, soit 7,7 jours en moyenne. Dans le groupe chloramphénicol 6 à 21 jours en moyenne, 7,3 jours.

- 10 cas dans le groupe ampicilline et 7 dans le groupe chloramphénicol étaient considérés comme sévères.

L'ampicilline a été administrée aux doses suivantes :

Les malades âgés de plus de 10 ans : 1 g. toutes les 6 heures par voie orale.

De 6 à 10 ans : 500 mg toutes les 6 heures

De 1 à 5 ans : 250 mg toutes les 6 heures

Le chloramphénicol : 500 mg toutes les 6 heures jusqu'à défervescence, puis 250 mg toutes les 6 heures et enfin 125 mg toutes les 6 heures.

La durée totale du traitement dans les deux groupes a été de 14 jours.

Résultats :

Sur les 10 cas sévères, traités par l'ampicilline on est amené à remplacer cette drogue par le Chloramphénicol chez 6 malades car leur état avait empiré. Sous Chloramphénicol la température revient à la normale au bout de 4 jours en moyenne. Dans les 4 autres cas le résultat du traitement par l'ampicilline est satisfaisant et la défervescence se produit au bout de 7,5 jours en moyenne.

Les 10 autres cas traités par l'ampicilline et considérés comme étant de gravité moyenne réagissent très bien au traitement. La température revient à la normale au bout de 3 jours en moyenne.

Dans le groupe chloramphénicol les 7 cas sévères s'améliorent rapidement et la température tombe en moyenne de 3,7 jours.

Pour les 13 cas de gravité moyenne la température tombe en 2 à 5 jours.

On observe :

Dans le groupe ampicilline 1 cas de rechute qui est traité par la suite par le chloramphénicol.

Dans le groupe chloramphénicol on observe 2 rechutes dont l'une réagit en 2 jours à l'ampicilline, l'autre est remise au chloramphénicol.

A la fin du traitement :

- 2 coprocultures sont positives dans le groupe ampicilline.

A la sortie de l'hôpital le malade de chaque groupe présente une coproculture positive. Traités par l'ampicilline leurs coprocultures se négativent rapidement.

Tolérance. Dans le groupe ampicilline on observe une éruption érythémateuse et une poussée thermique au 6-10e jour du traitement.

Il n'y a pas eu de signes d'intolérance dans le groupe chloramphénicol.

L'auteur conclut à un effet meilleur du chloramphénicol dans les formes sévères. Nous avons groupé ces différents résultats dans le tableau I.

B - L'ampicilline dans le traitement des porteurs chroniques :

Très rapidement l'ampicilline donna des résultats encourageants dans le traitement des porteurs chroniques. TRAFFORD (1962) rapporte le cas d'un porteur chronique de salmonella typhi qui semble avoir réagi de manière satisfaisante sous ampicilline à raison de 100 mg par voie orale et par jour pendant 10 jours. Les selles et les urines ne montrent plus de salmonella au bout de 7 jours de traitement mais ce malade fut remis au chloramphénicol pendant le déroulement d'une opération chirurgicale sur la vésicule.

NAUMAN (1962) utilise la probénicide en même temps que l'ampicilline ce qui permet d'obtenir pour une même dose administréée par voie orale des concentrations sanguines plus élevées. Il obtient un succès transitoire chez un porteur chronique.

WARD et BULLOCK (1963) rapporte 6 observations de porteurs chroniques traités par l'ampicilline à des doses de 2 à 4 g. par jour. 2 malades ont reçu la drogue par voie intramusculaire et 4 par voie buccale. Le traitement a duré 12 à 21 jours.

Il obtient 2 guérisons et 4 échecs parmi lesquels 2 malades présentent une cholécystite et un autre une infection à salmonella résistants à l'ampicilline.

FARID (1963) présente 2 porteurs de salmonella typhi ayant reçu de l'ampicilline par voie orale à raison de 250 mg toutes les 6 heures pendant 10 jours sans résultats positifs. Mais ces auteurs supposent eux-mêmes que ces échecs sont dus à des doses trop faibles d'ampicilline.

BODENSTAB (1964) rapporte le cas de 2 porteurs ayant reçu 750 mg à 1 g. d'ampicilline par voie buccale toutes les 6 heures pendant 20 jours. Les 2 malades semblent guéris, car après une observation de plusieurs mois et jusqu'à la date de la publication les coprocultures sont demeurées négatives. L'auteur utilise aussi

l'ampicilline avec succès chez plusieurs malades convalescents de fièvre typhoïde ayant des coprocultures positives.

Il pense pouvoir écourter la durée d'hospitalisation des malades atteints de fièvre typhoïde, en administrant après le traitement par le chloramphénicol un traitement par l'ampicilline.

TROY (1964) obtient 3 guérisons chez les porteurs de salmonella typhi; connus depuis 6 à 20 ans : Il pense qu'il est nécessaire d'effectuer plusieurs cures d'ampicilline pour obtenir une stérilisation sans rechute immédiate chez les porteurs chroniques qui dès la première cure laissent entrevoir une possibilité de succès.

Il administre d'abord 750 mg d'ampicilline par voie buccale toutes les 6 heures pendant 10 jours puis après 5 jours de repos une nouvelle série de 10 jours aux mêmes doses ce qui fait une moyenne de 60 Kg d'ampicilline en tout pour la cure.

Ses deux premiers malades avaient déjà reçu plusieurs traitements par la pénicilline G, le chloramphénicol, mais sans résultats satisfaisants. Après le traitement à l'ampicilline, un malade porteur chronique depuis 6 ans a vu ses coprocultures devenir négatives et elles le sont restées jusqu'à la date de la publication 2 ans après. Le deuxième malade porteur depuis 20 ans, a rechuté un mois après l'arrêt de la première cure. Après une deuxième cure d'ampicilline des coprocultures sont demeurées négatives jusqu'à la date de la publication 18 mois après.

Le 3e jeune malade a rechuté 8 semaines après la deuxième cure, une 3e cure à raison de 5g. d'ampicilline par voie buccale par jour pendant 6 semaines a négativé ces coprocultures jusqu'à la date de la publication 1 an après.

CHRISTIE (1964) a rapporté une statistique remarquable. 8 porteurs de salmonella typhi connus depuis 7 & 27 ans dont 6 avaient été traités antérieurement par la pénicilline streptomycine, etc... sans résultats valables, reçoivent : 500 mg d'ampicilline par voie intramuscullaire toutes les 6 heures et 1 g. par voie buccale toutes les 6 heures, en même temps que 1 g. de probénécide 2 fois par jour pendant une semaine. Puis pendant 11 semaines, 1 g. d'ampicilline par voie orale 3 fois par jour et 1 g. de probénécide matin et soir. Les coprocultures des 8 porteurs deviennent rapidement négatives. 7 de ces porteurs ont encore des coprocultures negatives à la date de la publication un an après. Le 8e après rechute reçoit encore 2 cures d'ampicilline à des doses plus élevées. Ces coprocultures sont négatives à la date de la publication, 10 mois après.

WHITBY (1964) rapporte le cas de 3 porteurs biliaires et 3 porteurs urinaires traités à raison de 1 g. d'ampicilline par voie buccale toutes les 6 heures pendant 21 à 28 jours.

Les 3 porteurs biliaires et les deux porteurs urinaires présentent des cultures négatives jusqu'à la date de la publication plusieurs mois après. Le dernier porteur urinaire n'a pu être guéri après 4 cures d'ampicilline.

TOSCANO (1964) obtient des résultats partiels chez 2 porteurs chroniques avec cholécystite calculeuse. Ils reçurent 3 cures d'ampicilline à raison de 4, 5 g par voie orale par jour pendant 8 jours.

PETTERSON (1964) rapporte une statistique sur 13 porteurs chroniques qui reçoivent 2 g d'ampicilline par voie orale. Toutes les 6 heures pendant 10 jours il obtient 6 succès. Les malades sont suivis depuis 8 à 14 mois.

MERSELIS (1964) obtient 7 guérisons sur un groupe de 13 porteurs chroniques traités par l'ampicilline à raison de 1, 5 g toutes les 6 heures par voie orale pendant 6 semaines.

Les résultats dans l'ensemble sont favorables à l'action de l'ampicilline sur les porteurs.

Nous avons résumé dans le tableau II l'essentiel des observations étudiées. Sur 67 porteurs chroniques traités par l'ampiciline, nous avons relevé 46 guérisons apparentes. Les meilleurs résultats ont été obtenus par Christie, cet auteur emploie des doses élevées, pendant un temps prolongé, 1, 5 g. toutes les 6 heures dont 0, 5 g. en I. M. et 1 g. par voie orale pendant 1 semaine puis 1 g. par voie orale toutes les 6 heures pendant 11 semaines. Il associe à l'ampicilline du Probénécide à raison de 1 g. par voie orale 2 fois par jour ce qui permet d'obtenir les concentrations dans le sérum, la bille, les urines plus élevées et plus durables.

TABLEAU I

FIEVRE TYPHOIDE ET PARATYPHOIDE

AUTEURS	Nombre de cas traités	POSOLOGIE	Durée du Traitement	RESULTATS positif	RESULTATS négatif.
MADDOCK 1962	3	0,25 g/6 h. enfant	9 j.	2	1
DESEUQUOIS 1963	2	100 mg/Kg/J/enfant	-	-	2
PATEL 1964	25	0,25/J par voie buccale puis 1,5g/J. 1 semaine après défervescence	-	23	2
CIUNCHI 1964	21	doses variables v.b. doses variables l.M.	14 j.	17	4
UWAIDAY et SHAMMA'M	8	1 g./6 h. v.b.	7 à 10 j.	7	1
SLEET 1964	80	6 g/Adulte/J. 200 mg/Kg/enfant	14 j.	59	21
SCIOLI 1964	24	8 g/j. adulte 200 mg/Kg/enfant.	15 j.	19	5
ASH 1964	6	3 g./j.	14 j.	6	-
TOSCANO 1965	2	1 à 2 g/jour	8 j.	2	-
SANDERS 1965	20	250 à 1 g. toutes les 6 heures selon l'âge	14 j.	14	6
		TOTAL		149 (78%)	42 (22%)

TABLEAU II

AUTEURS	Nombre de cas traités	POSOLOGIE	Durée du Traitement.	RESULTATS. positif	négatif.
TRAFFORD 1962	1	750 mg/6 h. voie buccale	10 j.	1	-
BULLOCK 1963	6	50 mg à 1 g. voie buccale	10 à 20 j.	2	4
SLEET 1964	11	6 g./jour voie buccale	-	10	1
FARID 1964	2	250 mg/ 6h. voie buccale	10 à 10 j.	-	2
BODINSTED 1964	2	750 mg à 1g/6 h. voie buccale	10 à 20 j.	2	-
TROY 1964	3	750 mg - 1,25g/-h.	20 à 42 j.	3	-
CHRISTIE 1964	8	1,5g/6h. soit 0,5g. en IM et 1 gvb. 1g. probénécide 2 fois/J' 1 g/6 h. ampicilline 1 g. par jour probénécide matin et soir.	1 sem. 11 sem.	8	
WHITBY 1964	6	1g/6 h. voie buccale	21 à 28	5	1
TOSCANO 1964	2	4,5 g/j. voie buccale	8 j.	2 ?	2 ?
PETTERSON 1964	13	2g/6 h. voie buccale	10 j.	6	7
MERSELIS 1964	13	1,5g/6h. voie buccale	6 sem.	7	6
	67			46 (62%)	23 (38%)

IV - PLACE DE L'AMPICILLINE DANS LE TRAITEMENT DE LA FIEVRE TYPHOIDE ET LES FIEVRES PARATYPHOIDES.

La revue de la littérature que nous avons faite nous permet de penser comme la majorité des auteurs, que l'ampicilline a une place auprès du chloramphénicol dans le traitement de fièvre typhoïde et paratyphoïde que n'avait pris jusque là aucun des antibiotiques actifs in vitro sur les salmonelles.

Sur 191 cas de traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par l'ampicilline que nous avons pu relever on obtient 78 % de résultats positifs. Il est à noter que tous les auteurs n'ont pas utilisé des doses fortes qui semblent nécessaires à l'obtention d'un effet thérapeutique régulier. Il semble que les doses utiles doivent être de 5 à 8 g. par voie orale par jour chez l'adulte et de 200 à 250 mg/kg chez l'enfant, pendant une durée de 14 jours en moyenne. Toutefois, il faut éviter que l'emploi des doses massives ne donne dans les premiers jours du traitement une aggravation des signes cliniques voir des accidents de choc dus comme on le sait à la lyse massive des bacilles typhiques qui libèrent alors leur endotoxine. Nous avons pu en effet constater dans l'observation que nous avons rapportée une exacerbation des symptômes dans les premiers jours du traitement. Ces incidents ont conduit certains auteurs à préconiser l'emploi de doses progressives au début du traitement. La différence la plus apparente dans l'activité clinique comparée entre ampicilline et chloramphénicol réside dans la vitesse de retour de la température à la normale. En effet, dans la majorité des cas rapportés l'action de l'ampicilline se manifeste plus lentement que celle du chloramphénicol. Notons que la progressivité dans la guérison au cours d'une typhoïde est préférable à leur effet brutal.

Ainsi l'ampicilline mérite de figurer comme un traitement efficace des fièvres typhoïdes. Cependant la majorité des auteurs, jusqu'à ce jour, gardent une préférence pour commencer un traitement par le chloramphénicol dans les cas sévères de la maladie.

En résumé, l'ampicilline se présente comme une drogue active. L'utilité de l'ampicilline apparait liée à l'existence de cas

où le chloramphénicol reste inactif ou bien entraîne des manifestations toxiques hématologiques. Un cas était dû à un bacille typhique résistant in vitro au chloramphénicol. Cette condition quoique très rare actuellement représente une indication essentielle de l'ampicilline. De plus l'activité de l'ampicilline sur les porteurs et les infections vésiculaires peut faire choisir d'emblée cet antibiotique dans chaque cas où un passé de lithiase biliaire fait suspecter un gite de cette nature.

L'AMPICILLINE DANS LE TRAITEMENT DES PORTEURS CHRONIQUES.

La plupart des épidémies de fièvre typhoïde et paratyphoïde, éclatent par la contamination directe ou indirecte de sujets sains par des bacilles excrétés de manière continue ou intermittente par des porteurs chroniques. ARMES et ROBBINS ont détecté des porteurs (90) chroniques sur 3.310 cas de fièvre typhoïde survenus à New-York. L'état de porteur est le plus souvent en relation avec des lésions des voies biliaires (cholécystite, lithiase vésiculaire) mais il peut aussi s'agir de la persistance du bacille typhique dans les ganglions lymphatiques intestinaux. Le diagnostic de porteurs est confirmé par la découverte de bacilles typhiques dans les selles.

B.S. TYNES et J.P. UTZ ont montré qu'il y avait une relation entre l'état de porteurs et le sexe de l'individu il semble que les femmes deviennent plus souvent porteurs que les hommes. Cela semble être du à la répartition des maladies de la vésicule biliaire dans les 2 sexes.

Le traitement des porteurs est un problème thérapeutique difficile. La cholecystectomie a pu-être conseillée chez des porteurs chroniques. Le chloramphénicol s'est avéré peu actif pour la stérilisation des porteurs chroniques. On pense que l'action bactériostatique du chloramphénicol sur les germes typhiques ne suffit pas à détruire les bacilles qui se logent dans les voies biliaires ou dans les ganglions lymphatiques et l'Ampicilline par contre a donné des résultats encourageants dans les formes chroniques de l'infection typhique.

Sur 67 cas de porteurs chroniques traités par l'Ampicilline que nous avons pu relever dans la littérature, nous avons relevé 46 succès soit 62 % des cas. Certains porteurs, connus depuis de nombreuses années ont des coprocultures négatives depuis 1 à 2 ans, à la date des publications. Il est possible qu'un délai plus élevé soit nécessaire pour affirmer la guérison cependant le fait que ces malades soient stérilisés depuis de nombreux mois mérite d'être noté.

Il semble que l'efficacité de l'Ampicilline soit due aux concentrations élevées de cette drogue dans la voie biliaire, et sa forte action bactéricide.

Des doses importantes sont sûrement nécessaires car l'action des antibiotiques est diminuée sur les bactéries au repos (CHABBERT).

Pour pallier aux échecs thérapeutiques des porteurs par l'ampicilline certains auteurs proposent de l'associer à la néomycine ou à la Kanamycine ou la streptomycine par voie orale pour atteindre en même temps les bactéries siégeant dans les voies biliaires et dans la partie terminale de l'intestin.

D'aures auteurs comme ANDERSON restent partisans de la chirurgie associée.

Si l'Ampicilline ne résoud tous les problèmes posés par les porteurs chroniques, elle n'en reste pas moins précieuse pour traiter nombre d'entre eux.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons analysé une observation de fièvre typhoïde, particulière en raison de son éclosion chez un malade qui avait été vacciné deux ans auparavant, et d'une rechute survenue après un traitement par le chloramphénicol.

Des signes hématologiques ont interdit de reprendre le traitement par cet antibiotique. Le Thiamphénicol a alors été prescrit. L'interruption rapide de cette thérapeutique a été motivée par une baisse de la leucocytose et du pourcentage des polynucléaires.

L'Ampicilline fut alors utilisée avec succès et la guérison complète obtenue.

Nous avons revu l'ensemble des résultats rapportés dans la littérature concernant le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par l'Ampicilline. Cette thérapeutique a été utilisée dans 191 cas. La guérison est obtenue 149 fois (78 %). Les doses journalières utilisées sont différentes d'une publication à l'autre, ce sont des posologies de 7 à 10 cg/kg par jour qui donnent les résultats les plus favorables. La durée moyenne du traitement est de 14 jours. La tolérance est généralement bonne mais des manifestations allergiques sont notées avec une fréquence variable de 6 à 20 % ; cette sensibilisation est commune aux pénicillines.

L'activité comparée de l'Ampicilline et du Chloramphénicol a été étudiée dans 5 statistiques. L'effet immédiat de l'Ampicilline sur la courbe thermique et l'état général est plus lent et moins complet que celui de chloramphénicol. Toutefois l'activité finale de ces deux drogues paraît comparable.

L'activité de l'Ampicilline sur les porteurs de germes est supérieure à celle du chloramphénicol, mais non absolument constante. L'élimination hépatique avec de fortes concentrations biliaires, de cette drogue explique son activité chez certains porteurs de germes.

En conclusion l'Ampicilline paraît devoir trouver une place à côté de chloramphénicol dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. De plus, elle paraît avoir une indication particulière dans le traitement des porteurs de germes.

oOo

Vu, le Président de thèse :

Pr. R. BASTIN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ACRED P. - BROWN D.M. - TURNER D.H. - WILSON M.J.

Pharmacology and Chemotherapy of Ampicillin a New-broad Spectrum antibiotic
British Journal of Pharmocalogy (1962)

2 - ANDERSONNK P.

Ampicillin for typhoid carrier
(correspondance), Brit. Med. Journal
29 août 1964, 2-571.

3 - ASH I. et coll.

Outbreak of thyphoïd fever connected with
Croned Beef.
Brit. Med. (1964) I-1474-1478.

4 - AUHAGEN N. et coll.

Ampicillin binotal ein Brit. Speckstrum
penicillin. Areneimittel Forsch. (1962)

5 - AYLIFFE G.A.J. et DAVIESA

Ampicillin levels in human bile.
Brit. J. Pharmacol. (1965) 24, 189-193.

6 - ANDERSON K.N. et al.

Effectiveness of Ampicillin against gram-negative bacterin "in vitro in vivo studies of a new antibiotic".
J.A.M.A. (1964) 187 (8) 55-563.

7 - BARBER M. WATERWORTH P.M.

Antibacteril activity of penicillius
Brit. Med. J. (1962) I 1159-1164.

8 - BASTIN R.

Le diagnostic biologique des infections typho-paratyphoïdiques
La revue du Praticien 1953, 3, 19, 1349-1354.

9 - BESSUDO D. y coll.

Sensibilidad a los antibioticos de la basteriae gram-negativa sisladas en al hospital de Mexico.
Bol. Med. Hosp. Infant. Mexico (Juin 1964)
21 - 347-57.

10 - BODENSTAB A.T.

Treatment of atyphosa Carriers with Ampicillin S.
Afr. Med. J. (1964) 38-40.

11 - BRITISH MEDICAL JOURNAL.

Ampicillin in paratyphoïd fever
(18 janvier 1964) 1 - 132.

12 - BRITISH JOURNAL

Typhoid Carrier (13 juin 1964) 36 - 316 - 2

13 - BROWN D.M.- ACRED P.

"Penbritia" a new-broad spectrum penicillin
Brit. Med. (1961) 2 - 197.

14 - BUN P.A.

Some miscillany about d. alpha amino-bensyl penicillin antimicrobial agents in chemiotherapy.
Amer. Soc. Microb. (1961) 739-747.

15 - CASTAGNARI

Attivita Antibatteria del Ampicillica nei Confronti di 45 appi di Salmonella Rev.
Sierot. Italiano. (mai-juin 1964) 39-316-2

16 - CHABBERT Y.A.

La Gazette médicale.
(1965) 72-3 369.

17 - CHABBERT et ACAR J.P.

Méd. et Hygiène
(1965) 23 828-830.

18 - CHRISTIE A.B.

Ampicillin Treatment of typhoïd carriers
Post graduate medical journal (déc. 1964)
p. 40-84.

19 - CHRISTIE A.B.

Ampicillin for typhoïd carriers.
Brit. Med. J. (3 octobre 1964) 2 - 876.

20 - CROYDON M.B.

Les nouvelles pénicillines synthétiques
Etudes cliniques
Méd. Hyg. (1962) 20 573-966.

21 - DATTA S.K. and SINCH C.M.

Further studies on salmonella from human carriers in Nathura.
Ind. J. of Med. Ressarch (1964) 52 (6) 549.

22 - DESBUQUOIS G. - GRENIER H. - BARBIER P.

Essai d'une pénicilline orale à spectre large : l'AMPICILLINE Thérapie (1963)
18 (6) I 463.

23 - DRAGO U. et coll.

Observasion cliniche sull'attita terapetuca dell'acido 6 (D(-) alfa amino fénilacetamido) penacillanico (Ampicillina)
Minerva Medica (1964) 55-50, 1 991 - 1998.

24 - DURUY A.

L'Ampicilline, une pénicilline orale à large spectre.
Sem. Hop. Paris (1963) 39-24 1132-1136.

25 - ELLIOT R.B. et coll.

Ampicillin in pediatrics
Arch. Dis. Children (1964) 39, 101-105.

26 - FARID S. - BASSILYS - OMAR H.S.

Ampicillin intreatment of Salmonella typhi Carriers and Bruxella Melitensis septicemis
The Lancet (30 octobre 1964) - 2 - 763.

27 - GEDDES A.A. and MURDOCH J.M.G.

Ampicillin in the treatment of paratyphoïd fever, a comparative trial
Post Graduate Medical Journal
(décembre 1964) 40 - 81.

28 - GUINCHI G. - ORICE S. - ORTONA L.

L'ampicillina nel trattamento, della febre tiffoide.
La Clinica terapeutica (30 avril 1964) 29 - 97.

29 - HAVLIK J. et coll.

Treatement of chronic salmonella carriers in Callblader and Biliary routes.
Ebd Bakt (Orig) (Février 1964) 192-73-65.

29 bis - IVLERD et coll.

Communic. congrès international de chimiothérapie, Washington, octobre 1965.

30 - JAMES D.C. (London) DAIKOS (J.K. (Athènes) BRUNFITT N. (London), STEWART (G.T.) (Carshelton) SELIGMAN (J.T.) (Los Angeles) PERCIVAL A. (London), HAMBURGER (M.)

Brit. Med. Journal (1961) 2 198-200.

36 - LANGEVIN P.

Meningites à salmonelles.
Union Medicale du Canada (1964)
93 - (4) 429-431.

37 - LANTIN P.T. - GERONINO et coll.

The problem of typhoïd relapse
The American Journal of the Medical sciences
(mars 1963) 245 298. 8.

38 - LOCREY et coll.

Preliminary bacteriological and chemical studies with ampicillin.
Brit. Clin. Pract. (1962) 16. 13. 17.

39 - LYNN B.

The semi synthetic pénicillines
Antib. Chemiotherap. (1965) 13 158-159.

40 - MADDOCK C.R.

Ampicillin in the treatment of typhoïd fever
Lancet (1965) I - 918.

41 - MERSELIS et coll.

The typhoid carriers state quantitative bacteriologie and preliminary observation on therapy.
N. Afri. Med. J.

42 - MICHAUX J.L.

Traitement des porteurs de germes typhiques par la pénicilline
Ann. Soc. Belge Med. Trop. (1963) 43-61.

43 - NAUMANN P.

Ampicillin; antibacterial activity and active concentration in vivo
Arzneimittel forschung (oct. 52) 12 984 92.

44 - PATEL K. M.

Ampicillin in typhoid fever
British Med. Journal (1964) I - 907.

45 - PATEL K. M.

Ampicillin in treatment of typhoid
Lancet (1963) I - 1378.

46 - PATEL K. M.

Comparaison of ampicillin and chloramphenicol in typhoid
Third international congress of chemiotherapy
Stuttgary (1963) vol. I 416.

47 - PATTE M.

Formes prolongées des aertryckoses à propos d'un cas prolongé de septicémie à salmonelle typhimurium).
Thèse Paris (1963) 9-13.

48 - PERRAULT M. et LANPLANCHE C.

Eléments de thérapeutique
(1965) 4 280-292.

49 - PETTERSON T. et coll.

Treatment of acute cases of salmonella infection and salmonella carriers with ampicillin and neomycin.
Acta Medica Scand. (1964) 175 2 186.

50 - QUINN E. L. et coll.

Ampicillin antimicrobial activity and pharmacology behave our with reference to certain gram positive coeci
Antimicrobial agents and chemiotherapy
Amer. Soc. Microb. (1962) 339-349.

51 - ROLINSON G. N. and STEVENS S.

Microbiological studies on a new-broad spectrum penicillin "Penbritin".
Brit. Med. J. (1961) 2 - 191.

52 - ROSS S. - LOVRIEN L. N. et al.

alpha amino benzy penicillin new broad spectrum antibiotic
The Journal of American Med. Ass.
(20 octobre 1962) 182 238-242.

53 - SANCHEZ and MODERMOTH M.

Antimicrobial therapy in typhoid
Archiv. Int. Med. (1950) 85-44

54 - SANDERS W.L.

Treatment of typhoid fever : a comparative trial of amplicillin and chloramphenicol
Brit. Med. J. (20 nov. 1965) 2 - 1226.

55 - SCIOLI C. et coll.

Comparison of ampicillin and chloramphenicol in treatment of typhoid.

56 - SLEET R.A. and coll.

Comparison of ampicillin and chloramphenicol in treatment of paratyphoid fever
Brit. Med. J. (18 jan. 1964) I 148-149.

57 - STEWARG. T. and coll.

"Penbritin" an oral penicillin with broad-spectrim activity"
Brit. Med. J. (22 juil. 1961) 2 - 200.

58 - STEWART G. T. and coll.

Excretion of a broad-spectrum penicillin in bile.
Brit. Journal of Pharmacology. (1961) 14 - 414.

59 - TOSCANO F. et coll.

L'ampicillina nella terapia della salmonellosi a nella sterilizzazione dei portatori cronici.
Mal. Infett. (Juin 1965) 17 - 354.

60 - STRATFORD B.C.

Clinical and laboratory experiences with ampicillin (Penbritin)
The Medical Journal of Austria (1962) 2 414.

61 - STUART B.M.

Typhoid : clinical analysis of 360 cases
Arch. Int. Med. (1946) 78 (629)

62 - TRAFFORD J.A.P.

Ampicillin a broad-spectrum penicillin
Lancet (1962) 1 - 987.

63 - TROY P.

Ampicillin for typhoid carriers
Brit. Med. J. (17 sept. 1963) 2 - 756

64 - TROY (P.)

Ampicillin for typhoid carriers
Brit. Med. J. (1964) 1 1252-1253.

65 - TYNES B.S.

Factors influencing the care of salmonella carriers
Ann. Int. Med. (déc. 1962) 57-871.

66 - UMAYDAH M. and SHAMM'A. M.

The treatment of typhoid fever with ampicillin.
Lancet (1964)) I - 1242.

67 - VERLIAC et DAVID

Les nouvelles pénicillines
Cahiers R.M.F. (1962) 76 737-745.

68 - VERNEY M.T. et WILLIAMS H.R.

Relationship between the concentration of various penicillina in plasma and peripheral lymphe.
Antimicrob. and Chemotherapy (1962) 476.

69 - WARD E. BULLOCK M.D.

Ampicillin therapy of salmonella carriers
A summary of laboratory and clinica observation
The Amer. J. of the Med. Sciences (1963).

70 - WAREMBOURG H. et STALNIKEWCZ

Utilisation d'une pénicilline orale à large spectre : l'Ampicilline
Lille Médical 1964 - 9 - 6 582.

71 - WEITRY J.M.F.

Ampicillin in treatment of salmonella typhi carriers.
The Lancet (1964) 2 7350 7120.

72 - WOODWARD T.E. and SNADEL J.E.

Management of typhoid fever and complications.
Ann. of Intern. Med. (1964) 1 60 - 144.